

CHIMIO-EMBOLISATIONS ARTÉRIELLES HÉPATIQUES : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE LEUR EFFICACITÉ CHEZ 25 PATIENTS PORTEURS D'HÉPATOME

C. BAZIN*, A. RODDE*, P. RAUSCH**, B. GRIGNON*,
A. BLUM*, B. BOYER*, D. REGENT*

INTRODUCTION

Tous les traitements du carcinome hépato-cellulaire sont décevants. Le seul qui peut-être curatif est la chirurgie : soit la résection, soit la transplantation.

Malheureusement, la résection hépatique a des indications limitées parce que la tumeur est souvent multifocale et qu'elle survient sur un foie cirrhotique, la transplantation, elle, ne semble curative que chez peu de patients [4].

Les chimiothérapies par voie générale se sont révélées inefficaces [10]. Deux méthodes faisant appel à la radiologie interventionnelle se sont développées au Japon : l'alcoolisation et la chimio-embolisation. L'alcoolisation par injection sous contrôle échographique d'alcool absolu dans la tumeur [11, 19] ne s'adresse qu'aux tumeurs de petite taille et en faible nombre. Elle provoque la nécrose tumorale mais son efficacité sur la survie n'a pas été évaluée.

La chimio-embolisation artérielle hépatique (CEAH) est considérée en Asie et en particulier au Japon comme une méthode très efficace [13, 21, 22, 23]. Par contre, en Europe et aux Etats-Unis, le carcinome hépato-cellulaire a des caractéristiques anatomo-pathologiques différentes et l'efficacité de la CEAH n'a jamais pu être démontrée.

Depuis 1987, nous pratiquons la CEAH chez des patients provenant d'un recrutement très diversifié, à la fois médical et chirurgical. Il nous a paru intéressant, avec un recul de trois ans, de juger rétrospectivement de l'efficacité de ce traitement.

LE CONCEPT DE CHIMIO-EMBOLISATION

L'embolisation seule n'entraîne pas de nécrose tumorale massive pour plusieurs raisons :

- la vascularisation artérielle hépatique a un caractère non terminal, toutes les occlusions même les plus distales sont revascularisées par les plexus artériels péri-biliaires [2].
- certaines tumeurs ont une vascularisation en partie portale [5].
- l'ischémie prédomine sur le compartiment central pauvre en cellules, elle est moins importante sur le compartiment périphérique riche en cellules tumorales. La chimiothérapie intra-artérielle, seule, bien que supérieure à l'injection systémique, n'entraîne que 60 % de répondeurs.

De cette double insuffisance est né le concept de chimio-embolisation.

Son but est d'augmenter la concentration locale tumorale en antimitotique par l'injection intra-artérielle hépatique et de prolonger le temps de contact antimitotique/tumeur par diminution de la vitesse circulatoire grâce à l'embolisation. L'embolisation multiplie par trois la concentration d'adriamycine dans la tumeur [20]. L'ischémie qu'elle entraîne accroît l'efficacité de la chimiothérapie [7] ; le passage systémique des drogues et donc leur toxicité générale est diminuée [9].

L'antimitotique idéal doit avoir une bonne extraction au premier passage mais un taux circulant non nul. L'adriamycine et la mitomycine C réalisent au mieux ce compromis. Le 5 FU, le 5 FUDR et, à un degré moindre le cisplatine, ont une excellente extraction hépatique. Le lipiodol ultrafluide se fixe préférentiellement dans les zones tumorales hépatiques, l'association LUF + chimiothérapie en émulsion va également se localiser dans les zones tumorales [12].

* Service de Radiologie Adultes ; CHU Nancy-Brabois.

** Service de Chirurgie C ; CHU Nancy-Brabois.

L'embolisation doit réaliser une occlusion distale pour diminuer les possibilités de suppléance, pour cela, on utilise de la poudre de spongel, d'emploi facile et peu onéreux.

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Patients

D'Août 1987 à Mai 1990; 25 patients porteurs d'un hépatocarcinome ont été chimio-embolisés. Il s'agit de 24 hommes et 1 femme, d'âge moyen 62,8 ans (32-79).

21 carcinomes hépatocellulaires ont été prouvés histologiquement, pour les autres, le diagnostic a été porté sur l'association d'une tumeur hépatique en TDM ou en échographie, d'une cirrhose hépatique et d'une alphaprotéine sérique supérieure à 250 ng/ml.

Chez 22 patients, le carcinome est apparu sur une cirrhose; d'origine éthylique dans 17 cas, post-hépatitique dans 3 cas, hémochromatosique dans 2 cas. Deux autres patients étaient porteurs de l'AgHBs mais leur foie n'était pas cirrhotique.

Les patients ont été rangés selon la classification d'Okuda (tableau I) :

- stade I : 8 patients
- stade II : 11 patients
- stade III : 6 patients.

Tableau 1 :
Classification d'Okuda (14)

Signes :

- présence d'ascite clinique
- albumine < 30 g/l
- bilirubine > 30 g/l
- tumeur > 50 % foie

Stade I :

- aucun signe présent

Stade II :

- 1 ou 2 signes positifs

Stade III :

- 3 ou 4 signes positifs

Cures

Au total, 47 cures ont été réalisées (tableau 2). Chez 8 patients, l'embolisation n'a pas été possible soit à cause d'une contre indication (thrombose portale, thrombose de 4 segments portes intra-hépatiques ou plus), soit à cause de problème de cathétérisme (impossibilité de placer la sonde en aval de la naissance de l'artère gastro-duodénale).

Photo 1 :

Scanner 1 mois après la 1^{re} cure de chimio-embolisation. Le lipiodol apparaît blanc. Remarquer la prise lipiodolée périphérique sur les masses tumorales à centre nécrotique.

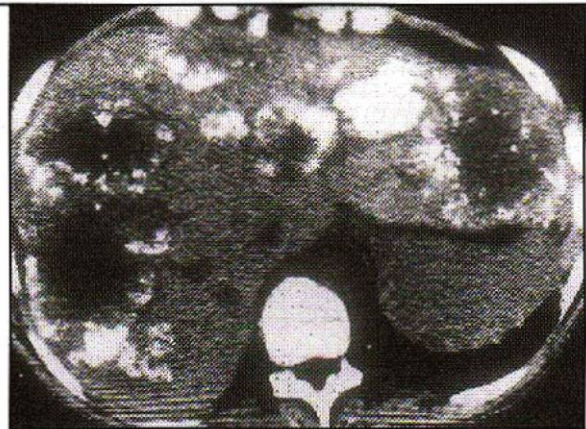
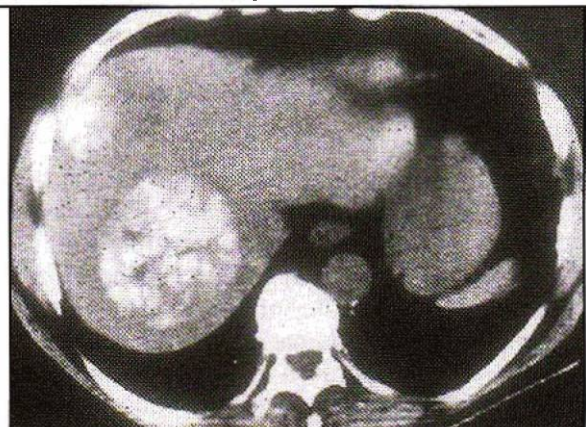
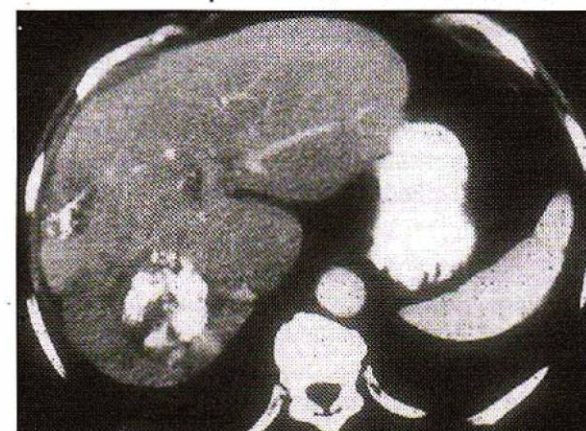


Photo 2 : Hépatome sur cirrhose



A) Scanner après 1 cure.
Bonne fixation lipiodolée des 2 masses tumorales



B) Scanner après 3 cures :
— nette diminution de la taille des tumeurs
— hypertrophie relative du lobe gauche qui n'avait pas été embolisé

Photo 3 :
Scanner 1 mois après une première cure de chimio embolisation.
Nodules filles dans le segment VII fixant le Iipiodol :
— un de 1 cm (⇔)
— un ponctiforme (⇒)



Tableau 2 :
Répartition du nombre et des types de cures par patient

Nombres de cures	Nombre de patients	dont chimio-lipiodol seul
1	11	5
2	9	2
3	2	0
4	2	1
5	1	0

La voie fémorale droite a toujours été utilisée sauf chez 3 patients qui ont nécessité une voie axillaire ou humérale G. La dose d'adriamycine a été de 50 ou 60 mg. La poudre de spongel a été injectée à la quantité de 1/4 à 1 tube (petit tube à essai) en fonction du ralentissement du flux ; dans un cas, l'embolisation a été complétée par des fragments de spongel.

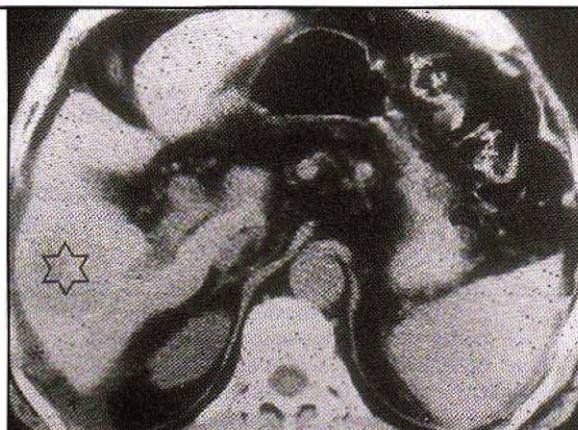
Tous les patients ont bénéficié d'un scanner un mois après chaque cure.

RÉSULTATS

Les suites immédiates post-chimio-embolisation ont été marquées par :

- 1 décès à J3. Ce patient, Okuda 3, présentait une insuffisance hépato-cellulaire, il a été embolisé au début de notre expérience ; nous n'embolisons plus maintenant ce type de patient
- 1 pré DT résolutif
- 1 fièvre importante à 39-40° dans 2 cas pendant 2 jours
- des douleurs nécessitant le recours aux antalgiques majeurs dans 3 cas. Nous avons souvent constaté

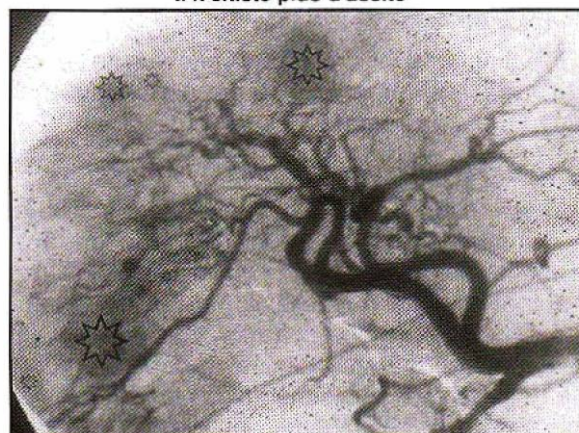
Photo 4 :
Hépatome sur cirrhose



A) Scanner.
Tumeur de 4 cm des segments V et VI (☆). Ascite (*)



B) Scanner après 2 cures de chimio-embolisation.
Prise Iipiodolée de presque toute la tumeur qui ne mesure plus que 2,5 cm.
Il n'existe plus d'ascite



C) Artériographie lors de la première cure.
Remarquer les blush* (remplacement du produit de contraste au temps capillaire) tumoraux (☆)
disséminés dans tout le foie

un syndrome post-embolisation bénin avec quelques nausées, une sensibilisation de l'hypochondre droit et un petit fébricule le soir de l'embolisation, correspondant au phénomène de nécrose tumorale.

Les cures de chimio-lipiodol sans embolisation n'ont jamais provoqué ces symptômes.

Nous n'avons pas rencontré les autres complications décrites : cholécystites ischémiques, infection du foyer embolisé, insuffisance rénale [3].

Photo 5 :

Injection du mélange lipiodol-adriamycine dans l'artère hépatique : les billes de lipiodol (→) se répartissent dans toutes les branches artérielles. La tumeur principale fixe préférentiellement le lipiodol (⇒)



Efficacité sur les douleurs :

Un patient présentait des douleurs intenses, la chimio-embolisation a été chez lui très efficace, permettant de le sevrer des morphiniques.

Accident de cathétérisme :

Un patient a développé un faux anévrysme de l'artère hépatique après la première cure de chimio-embolisation. Nous n'avons pas poursuivi le traitement.

Évaluation morphologique de l'efficacité :

Un scanner est réalisé systématiquement un mois après chaque cure. Chez un seul patient aucune fixation tumorale de lipiodol n'a été constatée, il s'agissait d'une chimiothérapie sans embolisation. Chez 19 autres patients, dans 3 cas, la tumeur a augmenté de taille malgré le traitement, dans 3 cas la diminution de la taille tumorale a été très nette, dans les autres cas la taille est restée stable avec pour 5 d'entre eux apparition d'une nécrose intra-tumorale.

Efficacité sur l'état général :

7 patients ont vu leur état général s'améliorer avec

reprise de poids. 6 patients ont continué à se dégrader, ils étaient classés stades d'Okuda II et III.

Efficacité sur la survie :

Nous avons calculé la survie selon la méthode de Kaplan-Meiers (tableau 3). Les survies ont été calculées globalement et par stade d'Okuda pour rendre compte des degrés d'évolution différents de la maladie hépatocarcinomeuse et de la maladie cirrhotique au moment du début des cures.

Tableau 3 :
Durée actuarielle de survie

Survie	3 mois	6 mois	1 an	2 ans
Globale	92 %	64 %	33 %	22 %
Okuda I	100 %	100 %	83 %	83 %
Okuda II	100 %	68 %	15 %	0 %
Okuda III	67 %	0 %	0 %	0 %

Le faible nombre de patients par stade fournit des intervalles de confiance très larges et donc une valeur peu significative aux médianes de survie.

Tableau 4 :
Comparaison de la survie des patients porteurs d'hépatome avec chimio-embolisation artérielle hépatique (CEAH) ou sans traitement

Stade d'Okuda	Survie		
	6 mois	12 mois	24 mois
Série personnelle :			
I	100 %	83 %	83 %
II	68 %	15 %	0 %
III	0 %		
Roche CEAH			
I	100 %	85 %	63 %
II	69 %	33 %	
III		0 %	
Okuda [14] pas de traitement			
I	44 %	16 %	12 %
II	10 %	6 %	2 %
III	0 %		

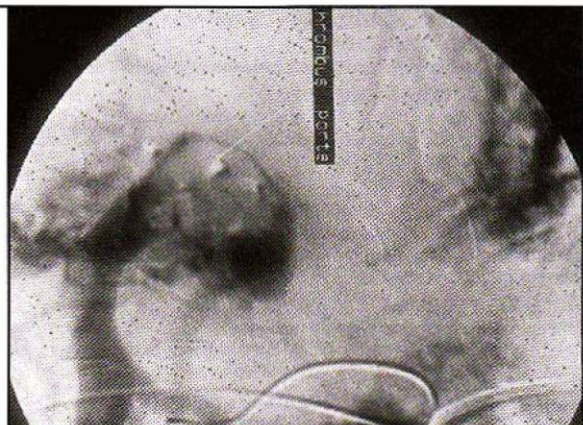
DISCUSSION

Le critère le plus important de l'efficacité des chimio-embolisations artérielles hépatiques est l'allongement de la survie. L'action sur la douleur [1] et les hypercalcémies para-néoplasiques [18] est bien démontrée ; par contre l'efficacité sur la survie n'a jamais été prouvée pour l'hépatome occidental.

Pour les stades Okuda III, toutes les séries japonaises et européennes [6, 14, 16] s'accordent sur l'inefficacité de tout traitement et sur le pronostic désastreux à court terme. Aucun patient de notre série n'était en vie 6 mois après le début des cures ; c'est également avec les patients de ce stade que nous avons rencontré les complications majeures. Nous pouvons leur proposer, en cas de douleurs intenses, une chimiothérapie intra-artérielle sans embolisation. La chimiothérapie intra-artérielle avec lipiodol est considérée par certains auteurs comme inutile ; nous lui avons trouvé chez plusieurs patients une efficacité certaine sur l'état général. Pour les stades I et II nos chiffres de survie se rapprochent de ceux des autres séries françaises [17] mais il n'existe pas d'étude fiable de référence de la survie des patients européens porteurs d'hépatomes non traités.

La comparaison avec la série japonaise d'Okuda [14] est illusoire, les hépatomes asiatiques et occidentaux étant très différents par leur évolution [15]. Nous sommes obligés de nous contenter d'une présomption d'efficacité devant l'amélioration de l'état général, la régression morphologique de la tumeur chez de nombreux patients.

Photo 6 : Thrombus porte tumoral car élargissant la lumière



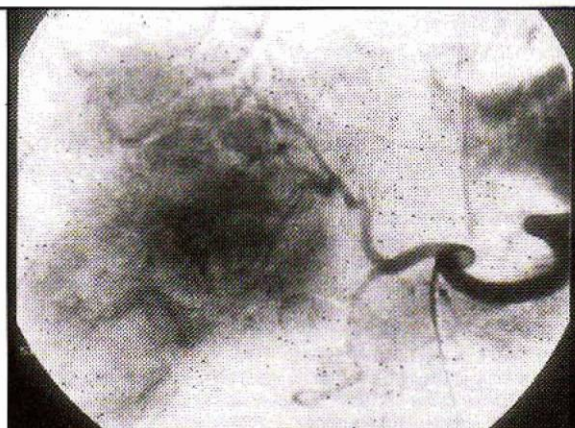
A) Temps porte



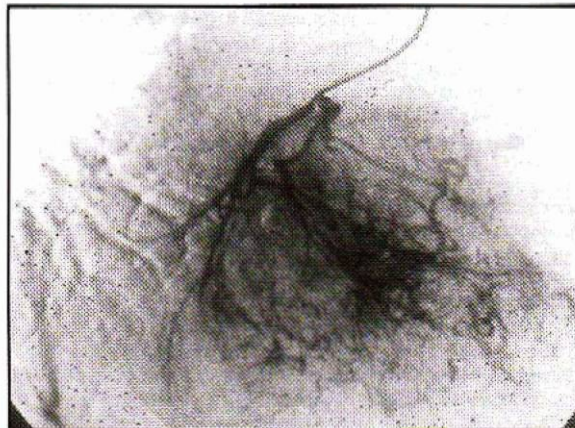
B) Temps artériels parenchymateux.
Le thrombus présente un blush tumoral (→)

Il est possible que les patients bons répondeurs à la chimio-embolisation artérielle hépatique soient aussi ceux qui auraient eu spontanément la survie la plus longue. Nous aurons bientôt la réponse à cette question, une étude multicentrique comparative comprenant les services de radiologie et d'hépatogastro-entérologie du CHU de Brabois vient de débuter. Les patients porteurs d'hépatome y sont classés en deux groupes, un traité par chimio-embolisation artérielle hépatique, l'autre témoin recevant seulement un traitement symptomatique. Les cures sont réalisées à J0, 2 mois, 4 mois et 6 mois. Elles utilisent du cisplatine, qui serait plus efficace que l'adriamycine [8] à la dose de 70 mg mélangé à 10 ml de LUF. L'embolisation est réalisée avec des fragments de spongel créant une obstruction moins distale que la poudre. L'objectif de l'étude est de montrer une augmentation de la survie des patients traités de 25 % à 8 mois, médiane de survie estimée du groupe témoin. Ses conclusions devraient nous être apportées d'ici un an.

Photo 7



A) Hépatome du foie droit.
Injection dans le tronc coeliaque. Volumineux blush tumoral



B) Cathétérisme sélectif de l'artère du secteur para-médian qui nourrit la tumeur. L'embolisation a ainsi été préférentielle

Photo 8 :

Artériographie après 3 cures de chimio-embolisation.
Calibre irrégulier et trajet contourné des artères dus
à l'embolisation par la poudre de spongel

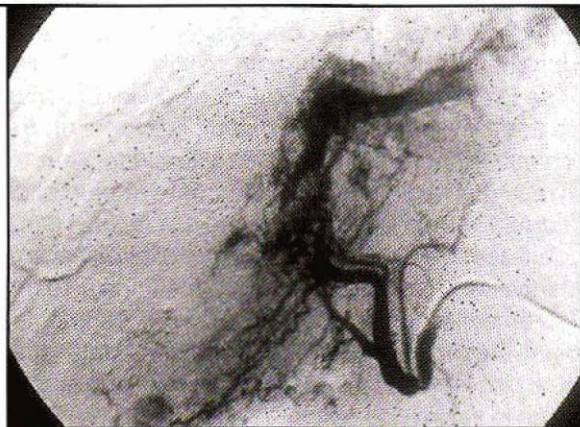


Photo 9 :

Faux anévrisme (?) de l'artère hépatique
apparu dans les suites
du premier cathétérisme



BIBLIOGRAPHIE

- ALLISON D., HENNESSY O., JORDAN H.
Therapeutic embolisation of the hepatic artery. A review of 75 procedures.
The Lancet 1985 ; 16 : 595-599.
- CHO K.J., LUNDERQUIST A.
The peribiliary vascular plexus : the microvascular architecture of the bile duct in the rabbit and in clinical cases. *Radiology* 1983 ; 147 : 357-364.
- CLOUSE M.E., LEE (R.G.L.), DUSZLAK J., LOKICH J., TREY C., ALDAY M., YOBURN D., DIAMOND J., CROSSON A., COSTELLO P.
Peripheral hepatic artery embolization for primary and secondary hepatic neoplasms. *Radiology* 1983 ; 147 : 407-411.
- COTTONE M., VIRDONE R., FUSCO G., ORLANDO A., TURRI M., CALTAGIRONE M., MARINGHINI A., SCIARRINO E., DEMMA I., NICOLI N., TINE F., SAMMARCO S., PAGLIARO L.
Asymptomatic hepatocellular carcinoma in Child's A cirrhosis. A comparison of natural history and surgical treatment.
Gastroenterology 1989 ; 96 : 1566-71.
- EKELUND L., LIN G., JEPPSON B.
Blood supply of experimental liver tumors after intra arterial embolization with gelfoam powder and absolute ethanol.
Cardiovasc Intervent Radiol 1984 ; 7 : 234-239.
- KANEMATSU T., FURUTA T., TAKENAKA K., MATSUMATA T., YOSHIDA Y., NISHIZAKI T., HASHUO K., SUGIMACHI K.
A 5 year experience of lipiodolization : selective regional chemotherapy for 200 patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1989 ; 10 : 98-102.
- KANEMATSU T., INOKUCHI K., SUGIMACHI K., FURUTA R., SONODA T., TAMURA S., HASUO K.
Selective effects of lipiodolized antitumor agents.
Jour of Surg Oncol 1984 ; 254 : 218-226.
- KASUGAI H., KOJIMA J., TATSUTA M., OKUDA S., SASAKI Y., MAOKA S., FUJITA M., ISHIGURO S.
Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intra arterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. *Gastroenterology* 1989 ; 97 : 965-971.
- KATO T., NEMOTO R., MORI H., KUMAGAI I.
Sustained release properties of microencapsulated mitomycin C with ethylcellulose infused into the renal artery of dog.
Cancer 1980 ; 46 : 14-21.
- LAI C.L., WU P.C., CHAN G.C., LOK A.S., LIN H.J.
Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986 ; 62 : 479-483.
- LIVROGHIT., SALMI A., BOLANDI L., MARIN G., ARIENTI V., MONTI F.
Small hepatocellular carcinoma : percutaneous alcohol injection. Results in 23 patients. *Radiology* 1988 ; 168 : 313-317.
- MILLER D.L., OLEARY T., GIRTON M.
Distribution of iodized oil within the liver after hepatic arterial injection.
Radiology 1987 ; 162 : 849-852.
- OKAMURA J., HORIKAWA S., FUJIYAMA T., MONDEN M., KABAYASCHI J., SIKUJARA O., SAKYRAIM., KURODA C., NAKAMURA H., KOSAH Q.
An appraisal of transcatheter arterial embolization combined with transcatheter arterial infusion of chemotherapeutic agent for hepatic malignancies.
World J Surg 1982 ; 6 : 352-357.
- OKUDA K., OBATA H., NAKAJIMA Y., OHTSUKI T., OKOTAZAKI R., OHNISHI K.
Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1984 ; 4 : 35.
- OKUDA K., PETERS R., SIMSON J.W.
Gross anatomic features of hepatocellular carcinoma from free disparate geographic areas. Proposal of new classification.
Cancer 1984 ; 54 : 2165-2173.
- PELLETIER G., ROCHE A., ANCIAUX M.L., DERHY S., ATTALI P., ROUGIER P., LENOIR C., ETIENNE J.P.
Traitement par chimioembolisation des patients ayant un carcinome hépatocellulaire non résectable : un essai randomisé.
Gastroenterol Clin biol 1989 ; 13 : 160 (abstract)
- ROCHE A., DERHY S.
Chimioembolisation des tumeurs malignes du foie.
In : Diagnostic, traitement, radiologie interventionnelle des tumeurs du foie.
Bicêtre, Janvier 1988.
- ROCHE A., FRANCO D., DHUMEAUX D., BISMUTH H.
Emergency hepatic arterial embolization for secondary hypercalcemia in hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1979 ; 133 : 315-316.
- SHEU J.C., HUANG G.T., CHEN D.S., SUNG J.L., YANG P.M., WEI T.C., LAI M.Y., SU C.T., TSANG Y.M., HSU H.C., SU I.J., WU T.T., LIN J.T., CHUANG C.N.
Small hepatocellular carcinoma : intratumor ethanol treatment using new needle and guidance systems. *Radiology* 1987 ; 163 : 43.
- SIGURDSON E., RIDGE J., DALY J.
Intra arterial infusion of Doxorubicin with degradable starch microspheres.
Arch Surg 1986 ; 121 : 1277-1281.
- TAKAYASU K., SHIMA Y., MURAMATSU Y., MORIYAMA N., YAMADA T., MAKUUCHI M., HASEGANA H., HIROHASHI S.
Hepatocellular carcinoma : treatment with intra arterial iodized oil with and without chemotherapy agents. *Radiology* 1987 ; 162 : 345-351.
- UCHIDA H., OHISHI H.
Transarterial embolization therapy used iodized oil (lipiodol) mixed anticancer agent in hepatocellular carcinoma. *5th Asian-Oceanian Congress of Radiology, Seoul, Korea, Sept 21-25, 1987.*
- YAMADA R., SATO M., KAWABATA M., NAKATSUKA H., NAKAMURA K., TAKASHIMA S.
Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma.
Radiology 1983 ; 148 : 397-401.